

Neugeborenenenscreening auf spinale Muskelatrophie: Frühere Diagnose und Therapie bringen Nutzen

Vorteile für Kinder mit infantiler SMA durch bessere motorische Entwicklung und späteren Eintritt von Dauerbeatmung oder Tod / Mangels Studien zur Screeningkette einen Linked-Evidence-Ansatz genutzt

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) untersucht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) derzeit, ob ein Test von Neugeborenen in Deutschland auf die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) in Kombination mit einer früheren Diagnose und Behandlung sinnvoll wäre. Nach vorläufiger Auswertung der Studienlage sieht das Institut einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenenenscreenings im Vergleich zu keinem Screening: Je früher die Diagnose gestellt wird und die Therapie nach Auftreten der ersten Symptome startet, desto stärker können Kinder mit frühem Krankheitsbeginn (infantile SMA) davon profitieren. Die Vorteile zeigen sich in einer besseren motorischen Entwicklung und hinsichtlich des kombinierten Endpunkts „Zeit bis Tod oder dauerhafter Beatmung“.

Mangels Interventionsstudien zur Screeningkette zogen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu einem Daten einer Therapiestudie heran, die den Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen. Zum anderen ließen sich Studien zur diagnostischen Güte auswerten, deren Ergebnisse sie sozusagen als Bausteine der Screeningkette zusammenführten (Linked-Evidence-Ansatz).

Stellungnahmen zum Vorbericht nimmt das IQWiG bis zum 28.11.2019 entgegen.

Genetisch bedingter Muskelschwund ist selten, aber drastisch

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine erbliche Erkrankung, die zum fortschreitenden Absterben von motorischen Nervenzellen (Motoneuronen) im Rückenmark und damit zu Muskelschwund und -schwäche führt. Die verschiedenen Gendefekte werden unabhängig vom Geschlecht rezessiv vererbt und kommen meist nur zur vollen Ausprägung, wenn die Chromosomen beider Elternteile betroffen sind.

Mit etwa 1 Neuerkrankung pro 10.000 Säuglingen ist die infantile SMA sehr selten, aber in ihrer Ausprägung drastisch: Durch die Muskelschwäche werden die motorische Entwicklung, etwa freies Sitzen und Gehen, sowie die Lungenfunktion beeinträchtigt bis unmöglich. Die zunehmenden Symptome führen bei der infantilen SMA unbehandelt letztlich zur Dauerbeatmung und zum Tod. Bei den ebenfalls seltenen Formen mit späterem Krankheitsbeginn ist der Verlauf meist milder und weniger vorhersagbar.

Blutprobe genügt - wirksame Therapie verfügbar

Ziel eines Neugeborenenenscreenings auf 5q-assoziierte SMA ist die frühere Identifikation und Behandlung von betroffenen Kindern, insbesondere solchen mit früh einsetzenden Symptomen. Durch das Vorverlegen der Diagnose und damit auch der Therapie sollen die motorische Entwicklung der Kinder und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden.

Eine SMA lässt sich präsymptomatisch über eine Blutprobe – auf Filterpapierkarten aufgetropft, getrocknetes Blut – feststellen. Derzeit gehört die SMA nicht zu den Zielerkrankungen des in Deutschland nach der Kinder-Richtlinie des G-BA durchgeführten Neugeborenen Screenings, für das in der 36. bis 72. Lebensstunde eine Probe Fersenblut genommen wird.

Für die medikamentöse Therapie der SMA steht in Deutschland das seit 2017 zugelassene Nusinersen zur Verfügung, das die Wirkung der fehlerhaften Gene ersetzt und über eine Punktion des Rückenmarkkanals (Lumbalkanalpunktion) verabreicht wird. Weitere neue Therapieansätze befinden sich derzeit in der Zulassungsprüfung.

Therapiestudie liefert relevante Daten

Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Nusinersen mit einer Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler SMA lieferte Daten, die den Vergleich eines frühsymptomatischen mit einem spätsymptomatischen Therapiestart ermöglichte: Im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt „Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung“ und auf den Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine“ profitieren diese Kinder stärker von einem frühsymptomatischen Therapiebeginn (d. h. maximal 12 Wochen nach Symptomeintritt). In Bezug auf Nebenwirkungen lassen sich keine Unterschiede zwischen einem frühsymptomatischen und einem spätsymptomatischen Therapiestart erkennen. Für andere Endpunkte fehlen verwertbare Daten zu diesem Vergleich.

Kinder mit SMA lassen sich identifizieren

In den beiden Studien zur diagnostischen Güte wurden allein die positiven Testergebnisse überprüft (Verification-of-only-positive-Testers-Design). Unklar bleibt daher, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studien zur diagnostischen Güte dennoch darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind.

Wichtige Fragen noch unbeantwortet

Auch Patientinnen und Patienten mit erwartbar späterem Krankheitsbeginn werden durch ein Neugeborenen Screening identifiziert. Inwiefern auch diese Patientengruppe davon profitiert, ist derzeit unklar, da sich die Therapiedaten zu Kindern mit infantiler SMA nicht ohne weiteres auf andere SMA-Formen übertragen lassen.

Weiterhin fehlen Daten zur Klärung der Frage, ob und inwieweit im Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits vor Auftreten der ersten Symptome (präsymptomatisch) von einem sofortigen Therapiestart profitieren. Für Kinder mit infantiler SMA hat der Nusinersen-Hersteller vergleichende Daten hierzu bereits in Aussicht gestellt.

Zum Ablauf der Berichtserstellung

Den Berichtsplan für dieses vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Auftrag gegebene Projekt hatte das IQWiG am 27.02.2019 vorgelegt und um Stellungnahmen gebeten. Die einzige Stellungnahme dazu machte keine Überarbeitung des Berichtsplans erforderlich. Stellungnahmen zu dem jetzt veröffentlichten Vorbericht werden nach Ablauf der Frist gesichtet. Sofern sie Fragen offenlassen, werden die Stellungnehmenden zu einer mündlichen Erörterung eingeladen. Im Anschluss erstellt das IQWiG den Abschlussbericht.

Weitere Informationen:

- [Vorbericht](#)